

B2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-35464

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	FI	
A 61 K 31/44	ABN	A 61 K 31/44	ABN
	AED		AED
// C 07 D 213/69		C 07 D 213/69	
401/12	2 5 7	401/12	2 5 7

審査請求 未請求 請求項の数 2 OL (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平9-197630	(71) 出願人	000006091 明治製菓株式会社 東京都中央区京橋2丁目4番16号
(22) 出願日	平成9年(1997) 7月23日	(72) 発明者	鎌須 貴 神奈川県横浜市中区磯子区780番地 明 治製菓株式会社薬品総合研究所内
		(72) 発明者	安田 寿恵 神奈川県横浜市中区磯子区760番地 明 治製菓株式会社薬品総合研究所内
		(72) 発明者	飯田 博之 神奈川県横浜市中区磯子区760番地 明 治製菓株式会社薬品総合研究所内

最終頁に続く

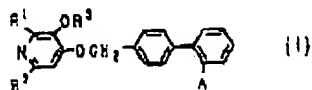
(54) 【発明の名称】 3-アルコキシピリジン誘導体の血管内膜肥厚の予防または治療剤

(57) 【要約】

【課題】優れた血管内膜肥厚抑制作用を有し、これによりPTCA後の再狭窄や動脈硬化等の血管内膜肥厚に起因する疾患の予防または治療効果が生じる医薬。

【解決手段】下記式(1)に示す、非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物またはその医薬として許容されうる無毒性塩。

【化3】



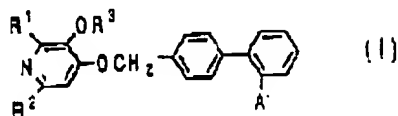
(2)

特開平11-35464

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)

【化1】



【式中、Aはカルボキシル基、またはテトラゾール-5-イル基を；R¹、R²は同一でも異なってもよく水素原子、低級アルキル基を；R³は水素原子、低級アルキル基（このアルキル基はハロゲン原子、C3～7シクロアルキル基、窒素原子を1個含んでなりかつ低級アルキル基で置換されていてもよい）または6員複素飽和環、または低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい）、低級アルケニル基、

C3～7シクロアルキル基、

ベンジル基（ここでベンゼン環上の水素原子はハロゲン原子、低級アルキル、ハロ低級アルキルまたは低級アルコキシ基で置換されていてもよい）で表わされる非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する3-アルコキシビリジン誘導体および薬理学的に許容されるその無毒性塩であることを特徴とする血管内膜肥厚の予防又は治療剤。

【請求項2】 2,6-ジメチル-3-メトキシ-4-(2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メトキシビリジンであることを特徴とする請求項1に記載される血管内膜肥厚の予防又は治療剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医療の分野で有用である。更に詳細には、本発明は、非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する3-アルコキシビリジン誘導体またはその医薬として許容される無毒性塩の血管内膜肥厚の予防または治療剤としての新規な用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】特開平6-305966や特表平6-503337で本発明とは化学構造を全く異にする特定の非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗剤の血管肥厚、バイパス手術後の再閉塞の予防または治療剤としての開示がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】近年、心筋梗塞や狭心症の治療に経皮的冠動脈形成術(PTCA)が用いられるようになり、更にその技術も改良され治療効果も上がっている。しかし、PTCA施術し、血管を再開通しても、数ヶ月後に血管の内膜が肥厚することに起因する再狭窄が臨床の場で問題となっている。更に、動脈硬化による内膜肥厚が動脈の狭窄や閉塞を起こすことによる虚

血性疾患の原因となっている。これらの予防または治療により有用である薬剤を提供することが常に望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する3-アルコキシビリジン誘導体が、血管の内膜の肥厚を抑制し、PTCA施術後の再狭窄の予防または治療剤として有用であることを見だして本発明を完成した。

【0005】本発明で用いられる非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する3-アルコキシビリジン誘導体は、WO91/19697や明治製薬研究年報第35巻52ページ(1996年)等の特許、文献に記載されており、前記の従来の技術で述べた特許の開示物質とは以下の点で異なる。

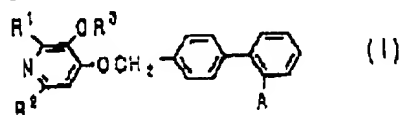
【0006】すなわち、本発明のビリジン部が、特開平6-305966ではベンズイミダゾール環で、また特表平6-503337ではイミダゾール環であり、いずれも環員の窒素原子数と環のサイズを異にする全く別個の複素環である。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の血管内膜肥厚の予防又は治療剤の有効成分である非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する3-アルコキシビリジン誘導体として好ましい一群の化合物は下記的一般式(I)およびそれらの薬理学的に許容される無毒性塩である。

【0008】

【化2】



【式中、Aはカルボキシル基、またはテトラゾール-5-イル基を；R¹、R²は同一でも異なってもよく水素原子、低級アルキル基を；R³は水素原子、低級アルキル基（このアルキル基はハロゲン原子、C3～7シクロアルキル基、窒素原子を1個含んでなりかつ低級アルキル基で置換されていてもよい）または6員複素飽和環、または低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい）、低級アルケニル基、C3～7シクロアルキル基、ベンジル基（ここでベンゼン環上の水素原子はハロゲン原子、低級アルキル、ハロ低級アルキルまたは低級アルコキシ基で置換されていてもよい）を表す。

【0009】また、本発明による医薬組成物は少なくとも一種のアンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含み、さらに少なくとも一種の薬理学的に許容される塩を含んでなるもの、である。さらに本発明による血管内

(3)

特開平11-35464

膜肥厚の予防又は治療法は、少なくとも一種のアンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することからなるものである。

【0010】本明細書において、基又は基の一部としての「低級アルキル」または「低級アルコキシ」という語は、基が直鎖又は分枝鎖の炭素数1～6、好ましくは1～4の基を意味する。また、「低級アルケニル」という語は、基が直鎖又は分枝鎖であってかつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む炭素数2～6、好ましくは2～4の基を意味する。また、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいうものとする。

【0011】 R^2 が表わすハロ低級アルキル基は、好ましくは2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2,2-トリフルオロエチルである。 R^2 が表わす低級アルキル基は好ましくはC1～6アルキル基であり、このアルキル基はハロゲン原子、C3～7シクロアルキル基（例えばシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基など）、窒素原子を1個含んでなりかつ低級アルキル基で置換されていてもよい。または6員環炭素飽和環（例えば1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルなど）、または、低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。このアルキル基がこのC3～7シクロアルキル基、窒素原子を1個含んでなる。または6員環炭素飽和環またはカルバモイル基で置換されている場合、アルコキシ基のアルキル基部分の炭素数は好ましくは1～3、より好ましくは1または2である。 R^2 が表わす低級アルケニル基は、好ましくはビニル、アリル、ブテニル、シクロヘキセニルである。 R^2 が表わすベンジル基は置換されていてもよく、その好ましい例としてはo, mおよびp-メトキシベンジル、o, mおよびp-ニトロベンジル、o, mおよびp-メチルベンジル、o, mおよびp-クロロベンジル、o, mおよびp-トリフルオロメチルベンジル、o, mおよびp-ヒドロキシベンジル、o, mおよびp-アミノベンジル、o, mおよびp-アセチルアミノベンジル基などが挙げられる。

【0012】特に好ましい化合物は、2-エチル-3-メトキシ-6-メチル-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；2,6-ジメチル-3-メトキシ-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；3-エトキシ-2,6-ジメチル-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；2,6-ジメチル-3-イソプロポキシ-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；3-アリル

オキシ-2,6-ジメチル-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；3-ベンジルオキシ-2,6-ジメチル-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；6-エチル-3-メトキシ-2-メチル-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；3-エトキシ-2,6-ジメチル-4-〔2'-(カルボキシビフェニル-4-イル)メトキシビリジン；3-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；3-シクロペンチルオキシ-2,6-ジメチル-4-〔2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル〕メトキシビリジン；である。

【0013】本発明による化合物は分子中のテトラゾール環に由来する互変異性体として存在し得るが、いずれの異性体も本発明に包含されるものである。本発明による化合物は、その塩とすることができる。そのような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられ、好ましくはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩、およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0014】本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注などの注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トロリー錠などの経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などの種々に調製することができる。これらの各種製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロツ

(4)

特開平11-35464

ブ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0015】医薬組成物中の本発明による化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常金組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%、程度である。投与量は症状や年齢、性別などを考慮して、個々の場合に依りて適宜決定されるが通常成人1日当たり約0.1～300mg、好ましくは0.5～100mg、であり、これを一日1回または数回に別けて投与する。

【0016】

【実施例】本発明を以下の実施例及び試験例によって更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例及び試験例に限定されるものではない。本発明の化合物は前掲の文献或いは特許記載の方法で製造される。

【0017】

製剤例1.錠剤

化合物 A	2.5g
乳糖	12g
CMPC 乳糖	8g
馬鈴薯デンプン	2g
ステアリン酸マグネシウム	0.5g
計	25g

以上の全量をよく混和して打錠し、錠剤1000個を製造する。

【0018】

製剤例2.カプセル剤

化合物 A	2.5g
乳糖	18g
馬鈴薯デンプン	4g
ステアリン酸マグネシウム	0.5g
計	25g

以上の全量をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤1000カプセルを製造する。

表1

	溶解	10mg	30mg (mg/kg/day)
内膜面積 (mm ²)	0.0835	0.0543	0.0366*
内膜面積/中膜面積	0.8825	0.5442*	0.3984*

* p<0.05

【0021】

【発明の効果】本発明に関する化合物は、優れた血管内膜肥厚抑制作用を有するので、これによりPTCA後の

【0019】

製剤例3.注射剤

化合物 A	0.5g
ブドウ糖	7g
注射用蒸留水	適量
全量	1000 ml

化合物 Aとブドウ糖を注射用蒸留水に溶解し、全量を1000 mlとし、これをガラスフィルターで濾過したのち、1 mlずつアンプルに分注し、1000本のアンプル製剤とする。

化合物 A: 2, 6-ジメチル-3-メトキシ-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メトキシビリジン

【0020】試験例1 血管内膜肥厚抑制作用

本発明に関する実験成績を表1に示す。

【実験方法】PTCA後再狭窄モデルの作成は南野

【実験医学, Vol.14, No.12, 79-84(1996)】の方法に準じた。10週令の雄性Sprague-Dawleyを用いて、2French Fogarty動脈血栓除去用カテーテルで右総頸動脈を2回傷害を加えた。このモデルに非ペプチド性アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物Aを、術前1日より術後2週間連日経口投与した。2週間後、麻酔下で屠殺、10%パラホルムアルデヒド液で灌流し浸透固定後、血管を摘出した。パラフィン包埋後、切片を作成し、エラスチカ・ワーギンソン染色を行った。肥厚度は内膜面積と中膜面積を計測し、内膜面積及び、内膜面積/中膜面積比で表した。統計処理は各群の内膜面積と内膜面積/中膜面積比を溶解投与群と比較し、t検定を行い、p<0.05を有意差ありとした。以下に結果を示す。

再狭窄や動脈硬化等の血管内膜肥厚に起因する疾患の予防または治療効果が生じ、医薬として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 藤島 和幸

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製薬株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 片野 清昭

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製薬株式会社薬品総合研究所内